

Ervényesség: Ervényes

Bejelentés ügyszám: 860935

Bejelentés napja: 19860102

Közzétételi szám: 42938

Közzététel napja: 19870928

Lajstromszám: 196303

Megadás meghírdetése: 19881128

Elsőbbségi adatok: WO8600001 - 19860102, GB8501015 - 19850116

NSZO: A61K-009/72; A61K-009/12; A61K-047/00

Magyar cím:

**Eljárás klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot tartalmazó aeroszolos
gyógyszerkészítmények előállítására**

Angol cím:

**PROCESS FOR PRODUCTION OF AEROSOL MEDICAL PREPARATIVES CONTAINING AS
BLASTING MATERIAL CHLOR-FLUOR HYDROCARBON**

Bejelentő:

Riker Laboratories Inc., Northridge, California, US

Feltaláló:

Jinks, Philip Anthon, Leicestershire, Mountsorral, GB

Bell, Alexander, Nottinghamshire, Beeston, GB

Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH

Kivonat:

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01-20 tömegrész glicerinfoszfátid jelenlétében homogenizálják.

BEST AVAILABLE COPY

(19) HU

**SZABADALMI
LEÍRÁS**

(11)

(13)

196 303 B**MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG****ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

(21) (935/86) (22) A bejelentés napja: 86. 01. 02.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) GB

(32) 85. 01. 16.

(31) (8501015)

(86) Nemzetközi bejelentés szám: PCT (GB 86) 00001

(87) Nemzetközi közzétételi szám: W 086/04233

(41) (42) Közzététel napja: 87. 09. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 03. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.:
A 61 K 9/12;
A 61 K 9/72;
A 61 K 47/00**Feltaláló(k): (72)**Jinks, Philip Anthony, Mountsorrel, Leicestershire; Bell, Alexander, Beeston,
Nottinghamshire, GB; Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH**Szabadalmaz: (73)**

Riker Laboratories, Northidge, US

**(54) ELJÁRÁS KLÓR-FLUOR-SZÉNHIIDRÓGÉN HAJTÓANYAGOT TARTALMAZÓ AEROSZOLOS
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA****(57) KIVONAT**

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tömegrész glicerín-foszfátid jelenlétében homogenizálják.

ta, 17,21 - trihidrox - 16beta - metil - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionát származéka, beta-methason (9 - fluor - 11beta, 17,21 - trihidrox - 16beta - metil - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionát, acetát, valerát, fumarát származéka, továbbá például a salbutamol bázis (alfa¹ - / (terc - butil - amino) - metil/ - 4 - hidrox - m - silén - alfa, alfa² - diol), az atropin bázis (endo(+)) - alfa - (hidrox - metil) - benzol - ecetsav - 8 - metil - 8 - aza - biciklo(3,2,1)okt - 3 - il - észter), prednisolon (11beta, 17,21 - trihidrox - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), formoterol bázis (2 - hidrox - 5 - / (1R, F) - 1 - hidrox - 2 - 991R, F) - 2 - (p-metoxi - fenil) - 1 - metil - etil - amino) - etil/ - formanilid), fumarát és hemiszulfát.

Felhasználhatók még továbbá az alábbi hatóanyagok is: Anoretic-félék, például benzfertamin-hidroklorid, klór-fentermin-hidroklorid, antidepressziós hatóanyagok, például amitriptilin-hidroklorid, imipramin-hidroklorid, antihipertenzív hatóanyagok, például clonidin-hidroklorid, antineoplasztikus hatóanyagok, például actinomycin C, paraszimpatolitikus hatóanyagok, például atropin bázis, dopaminerg hatóanyagok, például bromocriptin-mezilát, narkotikus analgetikusok, például buprenorpin-hidroklorid, beta-receptor-blokkolók, például propranolol (1 - (izopropil - amino) - 3 - (1 - naftil - oxo) - 2 - propanol) - hidroklorid, Corticosteroidok, például laticorton, hidro cortison (11beta, 17,21 - trihidrox - prena - 4 - én - 3,20 - dion), fluoricolon acetamid (6alfa, 9 - difluor - 11beta, 21 - dihidrox - 16alfa, 17 - (1 - metil - etilidén) - bisz(oxi) - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), triamicolon acetamid (9 - fluor - 11beta, 21 - dihidrox - 16alfa, 17 - / 1 - metil - etilidén - bisz(oxi)/ - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), prosztata glandinok, például dinoprost trometanol, szimpatomimetikus hatóanyagok, például xilometazolin (2 - / 4 - (1,1 - dimetil - etil) - 2,6 - dimetil - fenil) - metil) - 4,5 - dihidro - 1H - imidazol) - hidroklorid, minor trankvillánsok, például diazepam (7 - klór - 1,3 - dihidro - 1 - metil - 5 - fenil - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), lorazepam (7 - klór - 5 - (o - klór - fenil) - 1,3 - dihidro - 3 - hidrox - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), vitaminok, például folsav, nikotinamid, bronchodilatátorok, például clenbuterol-hidroklorid, bitolterol-mezilát (4 - / 2 - (terc - butil - amino) - 1 - hidrox - etil/ - o - fenilén - di(p - toluát) - metán - szulfonát), szexuálhormonok, például etinilösztadiol, levonorgestrel.

A hatóanyag/glicerín-foszfátid/társoldószer (ha szükséges)/klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyag arány különböző körülményektől függ:

1. a végső készítményben megkívánt hatóanyag-koncentrációtól,

2. a glicerín-foszfátid oldhatóságától az adott hajtóanyag-keverékben,

3. a spray-készítményből távozó szemcsék részecskeméretétől, valamint párolgási tulajdonságaitól (inhalációs készítmény esetén a glicerín-foszfátid és Propellent 11 mennyiségét a lehető legkisebb értéken kell tartani. Amennyiben ezek az optimálisnál nagyobb mennyiségben vannak jelen, megnő a távozó és kipermetezett szemcsék mérete a készítmény kisebb illékonyága következtében.

4. a hatóanyag hajtóanyagban vagy a hajtóanyag/társoldószer rendszerben való oldhatóságától.

A találmány szerinti eljárásnál előállított készítményeknél például a következő hajtóanyagokat alkalmazhatjuk:

	Propellent 11	(triklór-monofluor-metán)
	Propellent 12	(diklór-difluor-metán)
	Propellent 13	(monoklór-trifluor-metán)
	Propellent 21	(diklór-monofluor-metán)
	Propellent 22	(mono-difluor-metán)
	Propellent 113	(triklór-trifluor-etán)
10	Propellent 114	(diklór-tetrafluor-etán)
	Propellent 115	(monoklór-pentafluor-etán)
	Propellent 500	(73,8 % diklór-difluor-metán és 26,2 % 1,1-difluor-etán azeotrop keveréke).

15 A találmány szerinti eljárással nyert készítmények a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagok mellett más hajtóanyagot is tartalmazhatnak, így például dimetil-étert (DME).

20 A találmány szerinti eljárással előállított készítmények összetétele például az alábbi:

hatóanyag/glicerín-foszfátid = 1 - 500 : 100,

glicerín-foszfátid/hajtóanyag = 0,01 - 20 : 100.

Sok hatóanyag esetében a hatóanyag aránya:

25 hatóanyag/foszfátid-glicerín = 1 - 31 : 100, előnyösen 2 - 20 : 100,

a glicerín-foszfátid/hajtóanyag = 0,01 - 10 : 100, előnyösen 0,01 - 3 : 100.

30 A találmány szerinti eljárást a következő példákkal közelebbről illusztráljuk.

1. példa

Beclomethason dipropionát szolubilizálása

35 Összetétel:

	(a) Beclomethason dipropionát	1 mg/ml
	(b) Epikuron 200	14 mg/ml
40	(c) Propellent 11	270 mg/ml
	(d) Propellent 12	1080 mg/ml
		1365 mg/ml

45 Az (a) - (c) komponenseket 25 °C-on kb. 10 percig keverjük, majd a kapott koncentrátumot a töltésre alkalmas hőmérsékleten, általában - 60 és + 20 °C hőmérsékleten a (d) komponenssel elkeverjük.

A fenti módon eljárva stabil oldatot nyerünk.

50

2. példa

Salbutamol bázis szolubilizálása

55 Összetétel:

	(a) Salbutamol bázis	2 mg/ml
	(b) Epikuron 200	14 mg/ml
	(c) Propellent 11	339 mg/ml
60	(d) Propellent 12	1018 mg/ml
		1373 mg/ml

65 Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a szolubilizálást 30 percig 50 °C hőmérsékleten végezzük. Stabilit oldatot nyerünk.

3. példa

Atropin hidroklorid oldat készítése

Összetétel:

(a) Atropin bázis	1 mg/ml
(b) Epikuron 200	4 mg/ml
(c) Propellent 11	270 mg/ml
(d) Propellent 12	1080 mg/ml
	1355 mg/ml

Az 1. példában leírtak szerint eljárva stabil oldatot nyerünk.

4. példa

A fentiek szerint eljárva aeroszolos készítményekhez alkalmas stabil koncentrátumot nyertünk az alábbi gyógyszer hatóanyagok alkalmazásával: prednison, betametazon acetát, betametazon valerát, betametazon dipropionát és betametazon szabad alkohol.

Az arányok minden esetben a következők:
Hatóanyag : Epikuron 200 : Propellent 11 =
= 1 : 14 : 270.

5. példa

Formoterol vegyületek szolubilizálása

Az alábbi összetételű készítményeket állítottuk elő:

(i)	Formoterol hidroklorid	0.2000 mg/ml
	Aszkorbil palmitát	0.2000 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	341.4125 mg/ml
	Propellent 12	1024.2375 mg/ml
		1365.7500 mg/ml
(ii)	Formoterol hidroklorid	0.2400 mg/ml
	Vitamin E acetát	2.7000 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	339.8400 mg/ml
	Propellent 12	1019.5200 mg/ml
		1365.0000 mg/ml
(iii)	Formoterol hidroklorid	0.1800 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0680 mg/ml
	Propellent 12	1145.0520 mg/ml
		1350.0000 mg/ml
(iv)	Formoterol bázis	0.1600 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0710 mg/ml
	Propellent 12	1145.0690 mg/ml
		1350.0000 mg/ml
(v)	Formoterol hidroklorid	0.1600 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0710 mg/ml
	Propellent 12	1145.0690 mg/ml
		1350.0000 mg/ml

(i)	Formoterol hidroklorid	0.2000 mg/ml
	Aszkorbil palmitát	2.7000 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	339.8400 mg/ml
	Propellent 12	1019.5200 mg/ml
		1365.0000 mg/ml

(vi)	Formoterol hidroklorid	0.2400 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	340.5150 mg/ml
	Propellent 12	1021.5450 mg/ml
		1365.0000 mg/ml

A fenti készítményekbe E vitamin acetátot és aszkorbil palmitátot adagoltunk antioxidánsként. Ezek az anyagok az oldat szilárdságát nem változtatják meg.

A készítményeket úgy állítottuk elő, hogy a hatóanyagból a felületaktív anyagból a Propellent 11-ből az anyagmennyiség 1/3-át adtuk hozzá. Ezután a keveréket 45-50 °C hőmérsékleten, majd a kapott oldatot a kívánt hőmérsékletre megfelelő hűtőn elkevertük a Propellent 12-vel.

6. példa

A fentiekhez hasonlóan eljárva különböző készítményeket állítottunk elő a következő hatóanyagok alkalmazásával: Diazepam, Lorazepam, Propranolol hidroklorid, Hidrocodonon, Fludocinolon acetonid, Triamcinolon acetonid.

A készítményekben a hatóanyag : Lipoid S100 : Propellent 11 aránya 1 : 7 : 135 volt. Minden esetben stabil oldatot nyertünk.

Az összehasonlító készítményekben, amelyeknél nem alkalmaztunk Lipoid S100-at, a hatóanyag szuszpenzióban maradt.

7. példa

Formoterol hidroklorid oldat készítése

1 : 7 : 135 arányban formoterol hidroklorid, Lipoid S100 és Propellent 11 koncentrátumot állítottuk elő készítményként. Az összehasonlító készítmény Lipoid S100-at nem tartalmazott. Mindkét esetben 50 °C hőmérsékleten váltó 4 óra, 10 percig tartó keverés mennyiségű hatóanyagot adagoltunk hozzá. Ezután 45 °C-ig emeltük az oldat hőmérsékletét, majd 15 percig tartó keverés után a Lipoid S100-t hozzáadtuk. A készítmények stabil oldatot nyertek. A Lipoid S100-at nem tartalmazó készítményekben a hatóanyag szuszpenzióban maradt.

A készítményeket úgy állítottuk elő, hogy a hatóanyagból a felületaktív anyagból a Propellent 11-ből az anyagmennyiség 1/3-át adtuk hozzá. Ezután a keveréket 45-50 °C hőmérsékleten, majd a kapott oldatot a kívánt hőmérsékletre megfelelő hűtőn elkevertük a Propellent 12-vel.

8. példa

Diazepam tartalmú aeroszolos készítmény

A következő összetételű készítményeket állítottuk elő:

(a)	Diazepam	20 mg/ml	
	Lipoid S100	7 mg/ml	
	Propellent 11	370,5 mg/ml	30 %
	Propellent 12	864,5 mg/ml	70 %
		<u>1262,0 mg/ml</u>	

(b)	Diazepam	20 mg/ml	
	Lipoid S100	7 mg/ml	
	Propellent 11	264,3 mg/ml	30 %
	DME	616,7 mg/ml	70 %

A készítmények mindegyike stabil oldatot eredményezett.

9. példa

*Propellent 113 és 115 alkalmazása
szolubilizált készítményeknél*

A következő összetételű készítményeket állítottuk elő:

Lorazepam	1,87 mg/ml
Lipoid S100	13,09 mg/ml
Propellent 113	252,59 mg/ml
Propellent 115	126,29 mg/ml
Propellent 22	884,06 mg/ml
	<u>1277,90 mg/ml</u>

A Lorazepam-ból, Lipoid S100-ból és Propellent 113-ból 50 °C-on 10 perces kezeléssel koncentrátumot nyertünk, majd ehhez adagoltunk a Propellent 115-öt és Propellent 22-öt. Így módon stabil oldatot nyertünk.

10. példa

*Propellent 500 (azectrop) alkalmazása
szolubilizált készítményeknél*

A következő készítményt állítottuk elő:

Propranolol HCl	3,02 mg/ml
Lipoid S100	21,14 mg/ml
Propellent 11	407,65 mg/ml
Propellent 500	951,19 mg/ml
	<u>1383,00 mg/ml</u>

A kapott készítmény stabil oldat.

11. példa

Bitolterol meзилát szolubilizálása

Összetétel:

Bitolterol meзилát	4,000 mg/ml	8,000 mg/ml
Lipoid S100	10,000 mg/ml	20,000 mg/ml
Propellent 11	201,300 mg/ml	199,200 mg/ml
Propellent 12	1140,700 mg/ml	199,200 mg/ml
	<u>1356,000 mg/ml</u>	<u>1356,000 mg/ml</u>

A szolubilizálás a Propellent 11 (lecitin) hatóanyagrendszerben könnyen végbemegy szobahőmérsékleten és stabil oldatot nyerünk. Még - 60 °C-on is, így a nyomás alatti töltést ezen a hőmérsékleten könnyen elvégezhetjük.

12. példa

Lacicorton szolubilizálása

Összetétel:

	(a) mg/ml	(b) mg/ml
Lacicorton	2,00	5,00
Lipoid S100	7,00	14,00
Propellent 11	271,20	408,60
Propellent 12	1084,80	953,40
	<u>1365,00</u>	<u>1381,00</u>

A szolubilizálás a Propellent 11 (lecitin) hatóanyagrendszerben szobahőmérsékleten könnyen végbemegy. Az (a) rendszer - 60 °C-ig, a (b) rendszer - 50 °C-ig stabil, így a nyomás alatti töltéshez szükséges hideg eljárással való töltés megvalósítható.

13. példa

Glicerol foszfatidek alkalmazása

Az alábbi összetételű készítményeket állítottuk elő:

50	Beclometazon dipropionát	1 tömegrész
	Foszfátidil szerin	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész
55	Beclometazon dipropionát	1 tömegrész
	Foszfátidil etanolamin	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész
60	Salbutamol bázis	1 tömegrész
	Foszfátidil szerint	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész

Salbutamol bázis	1 tömegrész
Foszfátidil-etanolamint	14 tömegrész
Propellant 11	270 tömegrész

Minden esetben stabil, tiszta eljárat nyerünk, amely alkalmas volt aeroszolos készítmények előállítására.

14. példa

Összehasonlító készítmények

(1)	Beclomethason dipropionát	1 mg/ml	
	Propellant 11	270 mg/ml	
	Propellant 12	1080 mg/ml	
(2)	Salbutamol bázis	2 mg/ml	
	Propellant 11	339 mg/ml	
	Propellant 12	1018 mg/ml	
(3)	Atropin bázis	1 mg/ml	
	Propellant 11	270 mg/ml	
	Propellant 12	1080 mg/ml	
(4)	Formoterol-hidroklorid	0,2000 mg/ml	
	Aszkribil-palmitát	0,2000 mg/ml	
	Propellant 11	341,4125 mg/ml	
	Propellant 12	1024,2375 mg/ml	
(5)	Formoterol-hidroklorid	0,24100 mg/ml	
	E-vitamin-acetát	2,7000 mg/ml	
	Propellant 11	339,8400 mg/ml	
	Propellant 12	1019,5200 mg/ml	
(6)	Formoterol-hidroklorid	0,1800 mg/ml	
	Propellant 11	202,0680 mg/ml	
	Propellant 12	1145,0520 mg/ml	
(7)	Formoterol bázis	0,1600 mg/ml	
	Propellant 11	202,0710 mg/ml	
	Propellant 12	1145,0690 mg/ml	
(8)	Formoterol-hemisulfát	0,1600 mg/ml	
	Propellant 11	202,0710 mg/ml	
	Propellant 12	1145,0690 mg/ml	
(9)	Formoterol-fumarát	0,2400 mg/ml	
	E-vitamin-acetát	2,7000 mg/ml	
	Propellant 11	339,8400 mg/ml	
	Propellant 12	1019,5200 mg/ml	
(10)	Formoterol-fumarát	0,2400 mg/ml	
	Propellant 11	340,5150 mg/ml	
	Propellant 12	1021,5450 mg/ml	
(11)	Formoterol-fumarát	3,00 mg/ml	
	Propellant 11	407,65 mg/ml	
	Propellant 12	1630,60 mg/ml	

(11) Etilheptyl- alcohol	2,00 mg/ml	8,00 mg/ml
Propellant 11	204,31 mg/ml	1021,54 mg/ml
Propellant 12	1144,70 mg/ml	1178,0 mg/ml

(12) Lactocorton	2,00 mg/ml	8,00 mg/ml
Propellant 11	271,20 mg/ml	408,60 mg/ml
Propellant 12	1084,80 mg/ml	959,40 mg/ml

(14) Beclomethason dipropionát	1 tömegrész
Propellant 11	270 tömegrész

A fenti készítmények előállításánál mindenben az 1. példa szerint jártunk el, kivéve, hogy nem alkalmaztuk glicerín-foszfátidil-etanolamint. A készítmények mindegyikében a hatóanyag szuszpenzióban maradt és elidőzés még hosszabb ideig (több hónap) nem volt elérhető.

Szakadási igénypontok

1. Eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a fluor-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, *azaz jellemezve*, hogy a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tömegrész glicerín-foszfátidil jelenlétében homogenizáljuk.
2. Az 1. igénypontra szerinti eljárás, *azaz jellemezve*, hogy glicerín-foszfátidil-ként foszfátidil-kelet, foszfátidil-etanolamint, foszfátidil-inozitolt, foszfátidil-szerint, foszfátidil-glicerint vagy foszfátidilsavat alkalmazunk.
3. Az 1. igénypontra szerinti eljárás, *azaz jellemezve*, hogy glicerín-foszfátidil-ként foszfátidil-kelet alkalmazunk.
4. Az 1 – 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azaz jellemezve*, hogy a hatóanyagot, a triklór-monofluorát hajtóanyagot és a glicerín-foszfátidil keveréssel homogenizáljuk.
5. Az 1. igénypontra szerinti eljárás, *azaz jellemezve*, hogy tisztított glicerín-foszfátidil alkalmazunk.
6. A 2 – 4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azaz jellemezve*, hogy hajtóanyagként triklór-monofluor-etánt, diklór-difluor-etánt, monoklór-trifluor-etánt, diklór-monofluor-etánt, monoklór-difluor-etánt, triklór-trifluor-etánt, diklór-etandifluor-etánt, monoklór-pentafluor-etánt, 73,8 % diklór-difluor-etán és 26,2 % 1,1-difluor-etán-azetrop keverékét, vagy ezek keverékét alkalmazzuk.
7. Az 1 – 6. igénypontok szerinti eljárás, *azaz jellemezve*, hogy társoldószert alkalmazunk.
8. Az 1 – 7. igénypontok szerinti eljárás, *azaz jellemezve*, hogy hatóanyagként beclomethason, vagy dipropionát alkalmazunk, ha nem beclomethason, vagy dipropionát, *azaz jellemezve*, hogy beclomethason, vagy dipropionát alkalmazunk, ha nem beclomethason, vagy dipropionát, *azaz jellemezve*, hogy beclomethason, vagy dipropionát alkalmazunk, ha nem beclomethason, vagy dipropionát.
9. Az 1 – 8. igénypontok szerinti eljárás, *azaz jellemezve*, hogy beclomethason, vagy dipropionát alkalmazunk, ha nem beclomethason, vagy dipropionát, *azaz jellemezve*, hogy beclomethason, vagy dipropionát alkalmazunk, ha nem beclomethason, vagy dipropionát.

10. Az 1–7. igénypontok szerinti eljárás, *azzal* jellemézve, hogy hatóanyagként diazepámot, lorazepámot, propranolol-hidrokloridot, hidrokortisont,

fluocinolon-acetonidot, triamcinolon-acetonidot, xilometazolin-hidrokloridot, bitolterol-mezilátot vagy laticortont alkalmazunk.

Rajz nélkül

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox